

Aus der Nervenklinik (Komm. Direktor: Prof. Dr. K.-H.
Schiffer) und aus dem Institut für Anästhesiologie
(Direktor: Prof. Dr. R. Frey) der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

Untersuchungen über das Inhalations-
narkotikum Methoxyfluran (Penthrane)
unter besonderer Berücksichtigung
seiner muskelrelaxierenden Eigenschaft

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

Vorgelegt von
Axel Gottwald
aus Regensburg

Mainz

1967

Aus der Nervenklinik (Komm. Direktor: Prof. Dr. K.-H.
Schiffer) und aus dem Institut für Anästhesiologie
(Direktor: Prof. Dr. R. Frey) der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

Untersuchungen über das Inhalations-
narkotikum Methoxyfluran (Penthrane)
unter besonderer Berücksichtigung
seiner muskelrelaxierenden Eigenschaft

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

Vorgelegt von
Axel Gottwald
aus Regensburg
Mainz
1967



Dekan: Professor Dr. L. Diethelm

Referent: Privatdozent Dr. G. Sollberg

Korreferent: Professor Dr. R. Frey

INHALTSVERZEICHNIS

A. <u>EINLEITUNG</u>	Seite
1. Fragestellung.....	5
2. Pharmakologie des Methoxyflurans.....	7
3. Mechanismen der Muskelrelaxation.....	9
4. Messung der Muskelrelaxation beim Menschen...	12
 B. <u>METHODIK</u>	
1. Physiologische Grundlagen.....	13
2. Apparative Methodik.....	17
3. Elektrodentechnik.....	18
4. Narkoseverfahren.....	20
5. Messungen.....	21
6. Krankengut.....	22
 C. <u>UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE</u>	
1. Abhängigkeit der elektrisch erzeugten Potentiale von der Reizstärke.....	23
2. Verhalten des R-Potentials und des Zeit- intervalls zwischen Reizeinbruch und Be- ginn des R-Potentials.....	24
3. Verhalten des H-Potentials.....	26
4. Verhalten des Zeitintervalls zwischen Reizeinbruch und Beginn des H-Potentials.....	29
 D. <u>DISKUSSION</u>	30
 E. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	33
 Literaturverzeichnis.....	35

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet

A. EINLEITUNG

1. Fragestellung

Die modernen, verschiedensten operativen Techniken (Herzchirurgie, Organverpflanzung, Abdominalchirurgie, Neurochirurgie, Hals- Nasen- Ohren-Chirurgie, Kieferchirurgie, Alterschirurgie etc.) wurden erst u.a. durch die endgültige Einführung der Muskelrelaxantien von Griffith und Johnson in die Anästhesie möglich, da es bei diesen Eingriffen einmal auf eine exakte und feinste Präparation (teilweise mit Hilfe eines Mikroskopes) ankommt und zum anderen die Organe oft erst mit einer totalen Muskelentspannung für den Operateur erreichbar werden. Eine Reihe von Inhalationsnarkotika üben durch ihren Angriff am Zentralnervensystem (ZNS) auch eine erschlaffende Wirkung auf die Skelettmuskulatur aus. Die so hervorgerufene Relaxation ist jedoch für die Erfordernisse der modernen Operationstechniken meist zu gering oder nur in toxischen Bereichen bei einer begrenzten Narkosebreite erreichbar. Nur vom Äther und Halothan ist bekannt, daß sie in tieferen Narkosestadien eine Muskelerschlaffung herbeiführen, die der klinischen Curare-Wirkung ähnelt und z.B. durch Cholinesterasehemmer

wie Neostigmin aufgehoben werden kann (MOELLER).

Die moderne Anästhesie erreicht mit relativ niedrigen Konzentrationen verschiedener Pharmaka eine getrennte Steuerung von Schmerzfreiheit, Bewußtlosigkeit und Muskeler schlaffung. Zur Muskelentspannung werden curareartige Stoffe vom depolarisierenden und nicht-depolarisierenden Typ verwandt.

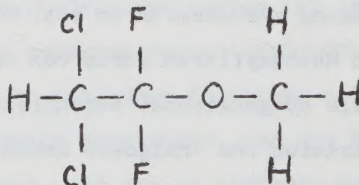
Bei Verwendung hoher Konzentrationen und gleicher Narkosedauer fand NGAI an enthirnten Katzen bei Cyclopropan-, Diäthyläther-, Chloroform-, Halothan-, und Trichloräthylen-Narkosen die spinalen Reflexe aufgehoben. Bei Methoxyfluran jedoch konnte er unter gleichen methodischen Bedingungen diesen Effekt schon bei einer niedrigeren Konzentration und kürzerer Narkosedauer nachweisen. NGAI zeigte auch auf diese Weise, daß eine Muskeler schlaffung mit den genannten Narkotika (Cyclopropan, Diäthyläther, Chloroform, Halothan, Trichloräthylen und Methoxyfluran) auf eine Hemmung spinaler Reflexe und nicht auf eine solche der neuromuskulären Erregungsübertragung zurückzuführen ist. Die Muskelrelaxation durch Methoxyfluran wurde von CHENOWETH im Tierexperiment als ausgezeichnet beschrieben. Von einer guten Muskelrelaxation und Analgesie schon bei oberflächlicher Narkose (light anesthetic planes) berichteten NORTH und STEPHEN und andere Autoren. Sie trafen diese Aussagen aufgrund rein klinischer Beobachtungen,

so durch passives Bewegen des Unterkiefers, Palpation der Bauchdeckenmuskulatur und deren Abwehrspannung und aufgrund eines eingeschränkten Bedarfes an Muskelrelaxantien während der Narkose.

Es schien daher gerechtfertigt, nach einer Methodik zu suchen, die eine exaktere Erfassung der Muskelrelaxation beim Menschen gestattet, reproduzierbare Meßergebnisse liefert und nach Möglichkeit Aufschluß darüber gibt, ob die untersuchte Substanz direkt am Muskel, an der Muskelendplatte oder an der Synapse des Reflexbogens angreift.

2. Pharmakologie des Methoxyflurans

Methoxyfluran stellt eine fluorierte Ätherverbindung dar. Seine Formel lautet:



Es ist eine klare, farblose nicht explosive Flüssigkeit mit einem fruchtigem Geruch. Sein Siedepunkt liegt bei 104.65°C , sein Gefrierpunkt bei $- 35^{\circ}\text{C}$ und sein Flammpunkt in Luft bei 62.8°C (760 mm Hg Atmosphärendruck). Der Öl/Gas Koeffizient ist 825 (Äther 65), und der Blut/Gas Löslichkeitskoeffizient ist 130, was auf eine sehr gute Fettlöslichkeit hinweist. Die Fettlöslichkeit deutet auf eine gute anästhetische Eigenschaft. Eine ständige alveoläre Konzentration von 0,3 Vol.% ist notwendig, um eine Narkose im Stadium I aufrechtzuerhalten. Die Dampfdichte beträgt bei 37°C 7.36 g/l. Sein Dampfdruck ist 23 mm Hg (20°C), d.h., daß die Höchstkonzentration, die bei Zimmertemperatur erreicht werden kann, 3 Vol.% ($\frac{23}{760} \times 100$) beträgt (WYLIE). Höhere Konzentrationen lassen sich mit diesem Mittel nicht erreichen. Dies hat eine verlängerte Anflutungszeit zur Folge. Auch die Abflutung der Methoxyfluran-Narkose dauert recht lange. Wenn lange Zeit hohe Konzentrationen verwendet werden, ist die Aufwachzeit verzögert. Für den Patienten resultiert eine verlängerte Zeit der Somnolenz. Es ist deshalb ratsam, die Gabe des Narkotikums schon eine halbe Stunde vor Ende des Eingriffes abzusetzen.

Diese Eigenschaften des Methoxyflurans wurden u.a. von CHENOWETH et al. bestätigt. Sie fanden, daß an Hunden die Aufwachzeit 60-120 min. aus einer Narkose

von 30-150 min. Dauer betrug. Die Einleitung war langsam, konnte aber leicht mit Barbituraten beschleunigt werden. In tiefer Narkose wurden Atmung, Blutdruck und Puls herabgesetzt. Blutuntersuchungen zeigten angeblich keine Veränderung des peripheren Blutbildes, keine Beeinträchtigung der Gerinnungsvorgänge und der Leberfunktionsprüfungen. Methoxyfluran soll einen ähnlichen Effekt wie Äther auf die Leber ausüben. Unter den Leberfunktionstesten erwies sich der Bromthaleintest als am empfindlichsten. Er zeigte erhöhte Retentionsquoten, wobei eine Normalisierung spätestens 15 Tage nach der Operation eintrat. Es ergab sich dabei eine deutliche Abhängigkeit von der Dauer der Narkose (vgl. ARTUSIO).

3. Mechanismen der Muskelrelaxation

Eine Muskelrelaxation ist durch Mechanismen mit unterschiedlichem Angriffspunkt (Muskel, Muskelendplatte, Synapse des Reflexbogens, übergeordnete Kerngebiete etc.) möglich, wobei sich als gemeinsames Kennzeichen eine Hemmung der Erregungsübertragung ergibt. Der größte Teil der in der Anästhesie angewandten Muskelrelaxantien blockiert die Vorgänge in der Muskelendplatte. Es werden die kompetitiven (nicht depolarisierenden) von den depolarisierenden Hemmstoffen unterschieden (KUSCHINSKY). Bei der kompetitiven Hemmung wird eine

Depolarisation der Endplattenmembran verhindert, indem das durch den Reiz freigesetzte Acetylcholin (ACH) nicht mit seinem Rezeptor reagieren kann. Hierdurch bleibt die Ionenpermeabilität und die damit verbundene Na^+ - K^+ -Fluxe unverändert. Es kommt damit zu einer Phase der indirekten Unerregbarkeit des Muskels über die Nervenverbindung, wobei die direkte Erregbarkeit des Muskels unverändert bleibt. Kompetitiv wirken Stoffe der Curare-Reihe wie d-Tubocurarin.

Die depolarisierenden Muskelrelaxantien wie Succinylcholin, Dekamethonium etc. führen zu einer Depolarisation der Muskelendplatte wie das Acetylcholin. Diese Substanzen reagieren mit dem ACH-Rezeptor im postsynaptischen Bereich und führen durch Veränderung der Ionenpermeabilität der subsynaptischen Membranen zu einem vermehrten K^+ -Austritt und Na^+ -Eintritt. Damit kommt es zu einem Zusammenbruch des Membranpotentials, wovon auch die Muskelzelle selbst betroffen wird, da die Substanzen (Succinylcholin, Dekamethonium) aufgrund ihrer geringen Molekülgröße durch die subsynaptische Membran in den postsynaptischen Spalt eindringen und auf diese Weise auch die juxtasynaptische Membran der Muskelzelle depolarisieren (LANGREHR). Die verlängerte Wirkung der depolarisierenden Muskelrelaxantien gegenüber dem ACH beruht auf einem verzögerten Abbau dieser durch die entsprechenden Cholinesterasen. Solange bleibt die

Repolarisation der Zellmembran aus.

Bei Anwendung von Cholinesterasehemmern wird der ACH-Abbau verhindert, und bei ausreichend hoher Dosierung auch hier eine anhaltende Depolarisation erreicht, wie z.B. bei der cholinergischen Krise durch überdosierte Prostigminmedikation. Diese Substanzen gehen mit dem Rezeptor eine Komplexverbindung ein, die nur verzögert abgebaut wird. Die Endplatte verharrt im depolarisierten Zustand. Das durch erneuten Reiz freigesetzte ACH trifft auf die bereits depolarisierte Endplatte und kann seine Wirkung nicht entfalten. Die Wirkung der Muskelrelaxantien im engeren Sinne bezieht sich also im wesentlichen auf die motorische Endplatte.

Der Tonus der Skelettmuskulatur wird durch polysynaptische Reflexe gesteuert. Wirken Substanzen nun fördernd oder hemmend auf die Reflexausbreitung, so beeinflussen sie den Tonus der Skelettmuskulatur. Relaxierend wirken Stoffe, die die interneuronalen Synapsen hemmen, indem sie die synaptische Übertragung verzögern oder sogar blockieren. So wirken alle Narkotika im Toleranzstadium, dem dritten Narkosestadium, hemmend auf den Cortex, das Mittelhirn und das Rückenmark. Der Skelettmuskeltonus wird dabei je nach Wahl des Narkotikums in unterschiedlichem Ausmaß beeinflusst.

4. Messung der Muskelrelaxation beim Menschen

Eine hinreichende Beurteilung des Relaxationsgrades läßt sich ohne Narkose leicht am Nachlassen der Greifkraft der Hand also dynamometrisch erfassen. Beim narkotisierten Menschen jedoch muß auf andere Verfahren ausgewichen werden, denen elektrophysiologische Methoden zugrunde liegen.

BARK entwickelte das sog. "Relaxometer", ein Gerät, das mechanische Schwankungen in elektrische Impulse umwandelt. Dabei wird der N. radialis elektrisch gereizt, um die Streckermuskulatur am Unterarm zur Kontraktion zu bringen. Es werden Nadel- oder Oberflächen Elektroden über dem N. radialis am lateralen Bizepsrand und am Handrücken angebracht. Bei Reizung mittels Kondensatorentladung kommt es zur Kontraktion der von ihm innervierten Muskulatur und damit zu einer Vergrößerung des Muskelumfangs am Unterarm. Diese Dickenzunahme wird mit einem Pulsabnehmer nach Boucke-Brecht, der mittels einer Manschette am Unterarm befestigt ist, am Relaxometer gemessen. Die von uns mit diesem Gerät durchgeführten Versuche zeigten aber, daß die Methode zu wenig exakten Meßergebnissen führt. Eine Verbesserung der Methodik mag die Brauchbarkeit des Verfahrens unter Umständen heraufsetzen.

Exaktere Ergebnisse erhielten wir bei reflexphysiologischen Untersuchungen mittels der Stimulationselektro-

myographie. Diese Methode bot uns zusätzlich die Möglichkeit, die unter Beteiligung des Rückenmarks zustande kommenden Reflexpotentiale zu verfolgen, während Messungen mit dem Relaxometer uns nur Auskunft über Vorgänge im Bereich der peripheren neuromuskulären Transmission geben. Die Inhalationsnarkotika wirken wie oben erwähnt hauptsächlich auf das ZNS, sodaß zu erwarten ist, daß auch die Reflextätigkeit beeinflußt wird. Deshalb zogen wir für die Untersuchungen von Methoxyfluran die elektromyographische Methodik vor.

B. METHODIK

1. Physiologische Grundlagen

Bei unseren Versuchen registrierten wir die Muskelpotentiale aus der Wadenmuskulatur, die durch Reizung des N. tibialis in der Kniekehle erzeugt wurden. Wie MAGLADERY reizten wir den N. tibialis in der Fossa poplitea und registrierten die elektrisch hervorgerufenen Muskelpotentiale mittels Nadelelektroden im M. gastrocnemius. Bereits HOFFMANN unterschied bei den abgeleiteten Muskelpotentialen zwei "Erregungen": die Zuckung A und die Zuckung B. MAGLADERY greift diese Phänomene wieder auf und bezeichnet sie als R- und H-Welle: die R-Welle als Ausdruck der direkten oder primären Reizantwort des Muskels, und die H-Welle

als Ausdruck des indirekten, sekundären oder Reflexpotentials (Abb.1). Diese Bezeichnungen wurden von uns beibehalten.

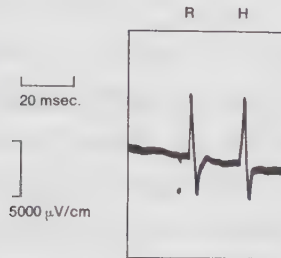


Abb.1 Darstellung des R- und H-Potentials.
Reizzeit: 0,1 msec; Reizstärke: 16 mA

Er unterscheidet zusätzlich noch eine F-Welle und sog. "späte" Wellen, deren Deutung für ihn aber nur Hypothese bleibt.

Die Erklärung zur Entstehung der R- und H-Potentiale übernimmt er von HOFFMANN. HOFFMANN leitete das Zustandekommen der beiden Potentiale aus der Anatomie der Nervenbahnen und der Physiologie der Erregungsleitung ab. Die Nerven besitzen ein doppelsinniges Leitvermögen. So breitet sich die Erregung in einem peripheren Nerven, z.B. im N. tibialis, sowohl peripher als auch zentral aus, da der Nerv neben motorischen auch sensible Fasern besitzt. Ist die Reizstärke groß genug, so kommt es

durch efferente Erregungsleitung zur Auslösung des direkten Muskelaktionspotentials und zur Aufzeichnung der R-Welle im Elektromyogramm. Daneben wird die Erregung gleichzeitig auf afferenter Bahn zum Rückenmark und anschließend auf efferentem Weg wieder zum Muskel zurückgeleitet, wodurch die H-Welle oder das Reflexpotential zustande kommt. Es handelt sich dabei um einen monosynaptischen Reflex. MAGLADERY weist bezüglich der Entstehung des sog. Reflexpotentials neben der afferenten Leitung zum Rückenmark noch auf eine antidrome Komponente hin. Die Erregung wird also auch im Motoneuron aufgrund des antidromen Leitvermögens zentripetal fortgeleitet und dringt gewissermaßen von rückwärts über das Initialsegment in die Somato- und Dendritenmembran der motorischen Vorderhornzelle ein und gelangt auf diesem Wege zum Muskel zurück. MAGLADERY glaubt, daß der Reiz in den afferenten Fasern schneller geleitet wird als auf antidromem Wege und somit auch eher das Rückenmark erreicht, was von anderen Untersuchern nicht bestätigt wird. Dieses Potential tritt in jedem Falle später auf, da die zu seiner Entstehung nötige Erregung einen wesentlich längeren Weg zurücklegen muß. Daß das Reflexpotential nur bei niedrigen Reizstärken auftritt, führt HOFFMANN auf die niedrigere Reizschwelle der afferenten gegenüber den efferenten Fasersystemen zurück. Wird jedoch der Reiz stärker, so gelangen im verstärkten Maß antidrome Impulse über das

Motoneuron zum Rückenmark. Dabei werden die von der Afferenz auf die Efferenz umgeschalteten Impulse blockiert. Werden nun alle motorischen Fasern durch hohe Reizstärke erregt, so ist die elektrische Reflex-erregbarkeit blockiert, da ja die antidromen Impulse nach den afferenten Impulsen das Rückenmark erreichen. Es kommt zur Auslöschung des H-Potentials. Untersuchungen dieses H-Potentials nach Ausschaltung der afferenten Bahnen am Tier zeigten, daß das "Reflex-potential" an Amplitude weitgehend verlor, wenn auch nicht ganz verschwand (WIESENDANGER und GASSEL). Die antidrome Komponente dürfte somit bei der Entstehung des H-Potentials nur eine geringe Bedeutung haben. Eigene Versuche ergaben, daß bei höchster Reizstärke das H-Potential nicht vollkommen verschwand. Dies deutet ebenfalls darauf hin, daß die antidrome Erregungsausbreitung zwar eine Rolle spielen dürfte, aber gegenüber dem reflektorischen Erregungsablauf vernachlässigt werden kann.

Somit können mit der genannten Versuchsanordnung folgende bioelektrische Phänomene untersucht werden:

1. das R-Potential als Ausdruck der durch orthodrome Leitung zustande gekommenen Reizantwort des Muskels. Es spiegelt die neuromuskuläre Übertragung wieder. Änderungen dieses Potentials deuten in unseren

Fällen auf eine Beeinflussung der neuromuskulären Übertragung hin. Das Zeitintervall von Reizeinbruch bis zum Beginn des R-Potentials kann bestimmt und ein beschleunigtes oder verzögertes Auftreten gemessen werden,

2. das H-Potential als Ausdruck des indirekten oder Reflexpotentials , entstanden durch die Erregung, die vorwiegend reflektorisch über das Rückenmark geleitet wird. Änderungen dieses Potentials deuten auf eine Beeinflussung der synaptischen Erregungsübertragung im Rückenmark hin. Das Zeitintervall vom Reizeinbruch bis zum Beginn des H-Potentials kann bestimmt und ein beschleunigtes oder verzögertes Auftreten gemessen werden.

2. Apparative Methodik

Als Reizgerät diente das Disa-Multistim (Hersteller: Disa-Elektronik A/S. Herlev-Dänemark). Es liefert Rechteckimpulse, die nach Stärke und Dauer beliebig variiert werden können. Die Reize können entweder vom Stimulator selbst repetitiv mit einstellbarer und entsprechend niedriger Frequenz ausgelöst werden, oder sie lassen sich manuell mit Hilfe eines Druckschalters als Einzelreize hervorrufen. Zur Kennzeichnung des Reizeinbruchs im Elektromyogramm wird ein Markierungsimpuls

registriert. Zur Reizung wurde als Ausgangsschaltung "konstanter Strom" gewählt, wobei das Gerät mit hohem Innenwiderstand arbeitet. Hierdurch sollen Verformungen des Stromimpulses im Gewebe weitgehend vermieden werden. Mittels eines Potentiometers läßt sich so der Reizstrom von 0 - 50 mA stufenlos regeln.

Der Stimulator wurde zur Aufzeichnung der elektrisch hervorgerufenen Muskelpotentiale mit einem Disa-Elektromyographen synchronisiert. Die von der Elektrode abgeleiteten Aktionspotentiale wurden verstärkt und auf einer als Sichtrohre dienenden Kathodenstrahlrohre wiedergegeben. Gleichzeitig wurden die Potentiale durch photographische Abbildung des Schirmbildes von einer parallel geschalteten Kathodenstrahlrohre, der Kameraröhre, registriert und außerdem auf einen Lautsprecher übertragen. Die Ablenkung des Elektronenstrahls kann verschieden eingestellt werden. Dies erlaubte uns, den zeitlichen Verlauf der Potentiale genau zu bestimmen. In unseren Versuchen entsprechen stets 1 mm auf dem Registrierpapier der Zeiteinheit von 2 msec.

3. Elektrodentechnik

Die Versuchsperson wurde auf dem Rücken gelagert. Das eine Knie wurde oberhalb der Kniekehle unterstützt, um freien Zugang zum Einstechen mit den Reizelektroden

über dem N. tibialis zu erhalten. Als Reizelektroden wurden nach zahlreichen Vorversuchen möglichst dünne Nadeln verwendet, um beim Einstechen weder Gewebe noch Gefäße zu verletzen, sodaß die Reizübertragung auf dem Nerven während des ganzen Versuches möglichst konstant gehalten wurde. Bei der Wahl von normal dicken (0.65 mm) Einstichelektroden hatte sich herausgestellt, daß wahrscheinlich die im Verlaufe der Reizversuche durch den Einstich entstandenen kleinen Blutungen die Reizübertragung beeinflussten. Wir benutzten sterilisierte Insektennadeln der Größe 000 (gleich 0.25 mm) als Reizelektroden. Noch dünnere Elektroden, wie man sie sich auf elektrolytischem Wege in rauchender HCl gegen eine Kohlenelektrode mit Wechselstrom herstellen könnte (GREEN), ließen sich nur sehr schwer in die Haut einbringen. Die beiden Elektroden wurden im Abstand von ca. 2 cm in der Fossa poplitea entlang dem N. tibialis eingestochen, um die Wadenmuskulatur zu reizen. Der günstigste Reizpunkt wurde durch Druckreiz mit dem Finger auf den Nerven oder durch einen elektrischen Probereiz mit einer Oberflächenlektrode gefunden. Auf diese Weise erhielten wir eine Methodik, die jederzeit reproduzierbare Ergebnisse liefert.

Zum Ableiten der Muskelpotentiale wurde eine Nadelelektrode an der dicksten Stelle der Wadenmuskulatur eingestochen, wo die dichteste Anhäufung der motorischen Endplatten zu erwarten ist. Die Ableitelektrode ist

eine feine konzentrische Nadelelektrode mit dem Durchmesser 0.45 mm. Den Innenleiter bildet eine isolierte Platinseele von 0.15 mm Durchmesser. Die abgeleiteten Muskelpotentiale entsprechen der Potentialdifferenz zwischen dem Innenleiter und der umgebenden Feinstahlelektrode. Die Spitze der Nadel ist schräg geschliffen. Um Kriechströme auszuschalten, wurde das Bein des Patienten mittels einer um die Wade gewickelten Manschette möglichst nahe der Ableitelektrode geerdet.

4. Narkoseverfahren

Die Versuchspersonen erhielten als Prämedikation vor Narkosebeginn 0.5 mg Atropin intravenös verabreicht. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit einem Lachgas/Sauerstoff-Gasstrom von 6:3 l (bzw. 8:4 l) im halboffenen System (Rubenventil) unter gleichzeitiger, schrittweise gesteigerter (0.5-1.5 Vol.%) Zugabe von Methoxyfluran. Innerhalb von ca. 15-30 min. wurden die Konzentrationsgaben auf 1.5 Vol.% gesteigert. Mit Hilfe eines Sprays zur (lokalen) Schleimhutanästhesie des Kehlkopfes und der Atemwege konnte unter Ausschluß intravenös verabreichter Muskelrelaxantien intubiert werden. Der Zeitpunkt der möglichen Intubation nach Narkosebeginn war individuell verschieden. Er lag zwischen 15 und 40 min.. Nach der Intubation wurde die Methoxyfluran-Konzentration von 1.5 Vol.% für 10-15 min. aufrechterhalten und danach

direkt auf 0.3 Vol.% reduziert bis zum Ende aufrecht-
erhalten. Die Patienten wurden wegen der starken Atem-
depression manuell (assistiert oder kontrolliert) be-
atmet.

Die elektrischen Reizungen und Ableitungen wurden nach
folgendem Schema vorgenommen:

1. Kontrollmessung vor Beginn der Narkose,
2. Messung nach der Gabe von Atropin,
3. Wiederholte Messungen während der Narkose nach
 allen Konzentrationssteigerungen von Methoxyfluran,
4. Kontrollmessung nach Beendigung der Narkose.

5. Messungen

Die Reizstärken bewegten sich zwischen 5 bis 25 mA.
Die Reizdauer der einzelnen Impulse betrug in allen
Versuchen 0.1 msec und wurde während des Versuches
bewußt konstant gehalten. Die Verstärkung wurde so
gewählt, daß größte Amplitudenschwankungen der beiden
Potentiale eben noch auf dem Bildschirm bzw. dem Film
zu registrieren waren. Sie betrug 500 oder 1000 $\mu\text{V/mm}$
und wurde während eines Versuches nicht verändert. Vor
der Narkose führten wir die Kontrollmessungen durch,
indem wir die Reizstärke stufenförmig anwachsen ließen.
Als niedrigste Reizstärke wurde diejenige gewählt, bei
der sich der Beginn des Reflexpotentials zeigte. An-

schließlich wurde die Reizstärke um 0.5 oder 1.0 mA, je nach Empfindlichkeit, d.h. Amplitudenänderung der Potentiale, gesteigert. Wenn das H-Potential sein Minimum und das R-Potential sein Maximum erreicht hatte, wurde die Reizstärke nicht weiter erhöht. Alle Messungen vor der Narkose wurden während der Narkose in demselben Reizstärkenanstieg mehrfach wiederholt.

6. Krankengut

Als Versuchspersonen wurden Kranke aller Altersklassen aus der Nervenklinik ausgewählt. Es handelte sich durchweg um Kranke mit unklaren Beschwerdebildern ohne klinisch nachweisbare Reflexstörungen, bei denen zum sicheren Ausschluß einer intracraniellen Raumforderung eine Carotisseriesangiographie indiziert war. Das Fehlen einer intracraniellen Raumforderung oder einer anderen, sich am intracraniellen Gefäßsystem angiographisch manifestierenden Erkrankung konnte in allen Fällen bestätigt werden. Der diagnostische Eingriff wurde von der Nerven-klinik üblicherweise in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Die Untersuchten waren alle an Herz, Kreislauf, Atmungsorganen und Leber nachweislich gesund. Schon Kranke mit geringen oder fraglichen Reflexabweichungen wurden von unseren Untersuchungen ausgenommen. Bei manchen Probanden ließ sich das Reflexpotential nicht ausreichend darstellen, während das primäre Potential

einwandfrei registriert werden konnte. Eigenartigerweise betrafen die Fälle Kranke jenseits des vierzigsten Lebensjahres, während bei jüngeren Patienten sich beide Potentiale ausnahmslos gut registrieren ließen, ohne daß wir dafür eine stichhaltige Erklärung geben können.

Die hier referierten Untersuchungen über das Methoxyfluran beziehen sich auf vier Patienten im Alter zwischen 28 und 36 Jahren. Bei jedem Patienten wurde jede Einzelregistrierung mindestens viermal vorgenommen, um die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse zu belegen. In allen Fällen kamen wir zu völlig identischen, beliebig reproduzierbaren Meßergebnissen, wobei lediglich die Reizschwelle für das Auftreten der beiden Potentiale innerhalb der Patientengruppe geringen Schwankungen unterworfen war.

C. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

1. Abhängigkeit der elektrisch erzeugten Potentiale von der Reizstärke

Wie MAGLADERY und HOFFMANN beobachteten wir bei langsamer Zunahme der Reizstärke von ihrem Minimum an beim wachen Patienten ein Anwachsen des H-Potentials. Erst bei weiterer Reizzunahme ging es auf ein, auch bei höherer Verstärkung, nicht mehr registrierbares Minimum

zurück, und es erscheint gleichzeitig das R-Potential (Abb. 2).

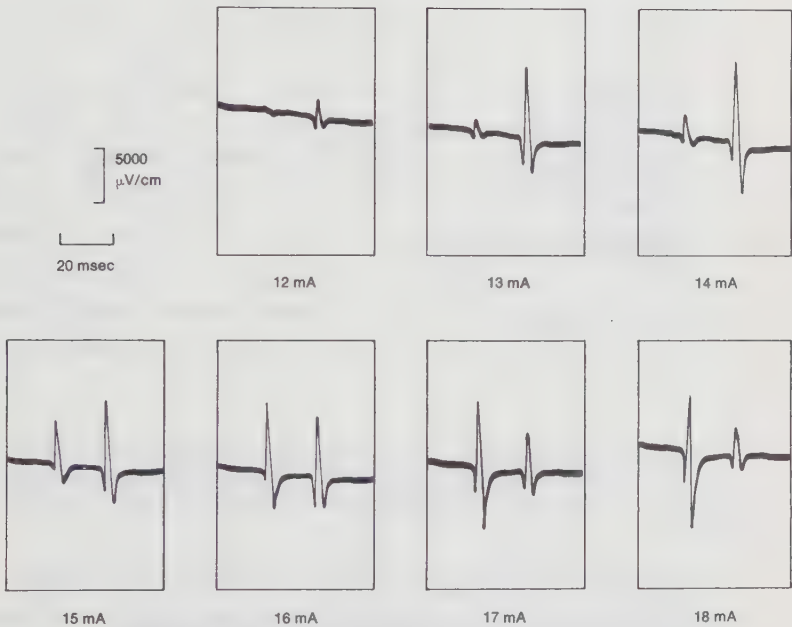


Abb.2 Darstellung des R- und H-Potentials in Abhängigkeit vom Reizstärkeanstieg. Ausgangsmessung am nicht narkotisierten Menschen. Reizzeit: 0.1 msec.

2. Verhalten des R-Potentials und des Zeitintervalls zwischen Reizeinbruch und Beginn des R-Potentials

Das Zeitintervall vom Reizeinbruch bis zum Beginn des R-Potentials blieb während des ganzen Versuches immer

	10 mA	12 mA	16 mA	19 mA	22 mA
vor Narkosebeginn	12 mm	20 mm	21 mm	20,75 mm	21 mm
nach Atropingabe	7 mm	17 mm	18 mm	19 mm	19 mm
30 min. Narkose 1 Vol. % Methoxyfluran	4,75 mm	15 mm	16 mm	16 mm	16 mm
40 min. Narkose 1,5 Vol. % Methoxyfluran	7,5 mm	15 mm	16 mm	16 mm	16 mm
65 min. Narkose 0,3 Vol. % Methoxyfluran seit 20 min.	6 mm	13 mm	14 mm	14,5 mm	14,25 mm
20 min. nach Narkoseende	12 mm	19 mm	19,5 mm	19,4 mm	19 mm

Tab.1 Verhalten des R-Potentials (Amplitude in mm) vor, während und nach der Narkose mit Methoxyfluran in Abhängigkeit zur Reizstärke (mA)

konstant und betrug bei allen Versuchspersonen entsprechend den konstanten Versuchsbedingungen ca. 3 msec. Dagegen wurde die Amplitude des direkten Muskelpotentials mit zunehmender Narkosetiefe kleiner. Unter der Atropinwirkung blieb die Amplitude konstant oder nahm minimal ab. Seine Amplitude sank bei tiefster Narkose maximal auf 65% des Ausgangswertes. Auch durch Steigerung der Reizstärke war eine Zunahme nicht mehr zu erreichen (Tab.1 und Abb.3 und 5).

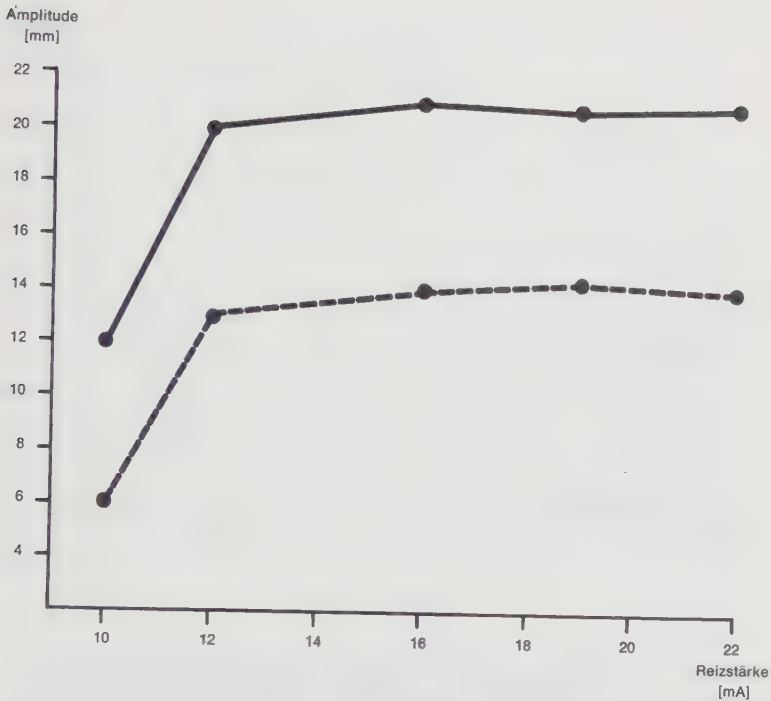


Abb.3 Verhalten des R-Potentials vor und während der Narkose mit Methoxyfluran in Abhängigkeit zur Reizstärke

— Kontrollwerte; ---- 65 min. Narkose

3. Verhalten des H-Potentials

An dem H-Potential traten wesentlich stärkere Veränderungen auf. Nach der Gabe von Atropin zeigte sich meist nur eine geringfügige Erniedrigung der Reizschwelle. Das Amplitudenmaximum der Kontrollmessungen wurde während der Ableitungen unter Atropin schon

	10 mA	12 mA	16 mA	19 mA	22 mA
vor Narkosebeginn	0 mm	0 mm	6,5 mm	26,5 mm	18,5 mm
nach Atropingabe	0 mm	0 mm	angedeutet	23,0 mm	15,25 mm
30 min. Narkose 1 Vol. % Methoxyfluran	0 mm	0 mm	0 mm	2 mm	2 mm
40 min. Narkose 1,5 Vol. % Methoxyfluran	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	1,75 mm
65 min. Narkose 0,3 Vol. % Methoxy. seit 20 min.	0 mm	0 mm	0 mm	angedeutet	5 mm
20 min. nach Narkoseende	0 mm	0 mm	8,75 mm	10,75 mm	12,5 mm

Tab.2 Verhalten des H-Potentials (Amplitude in mm) vor, während und nach der Narkose mit Methoxyfluran in Abhängigkeit zur Reizstärke (mA)

bei etwas geringerer Reizstärke erreicht.

Bereits unmittelbar nach der Einleitung der Narkose mit Methoxyfluran bei einer Konzentration von 0.5 bis 0.7 Vol. % sank die Amplitude des H-Potentials in allen Fällen unter 10% seines Ausgangswertes. In einem Versuch wurde die Narkose bis ins Stadium III/2 nach GUEDEL vertieft. Dabei war das Reflexpotential bei den gewählten Verstärkungen nicht mehr zu registrieren. (Abb.4 und 5, Tab.2)

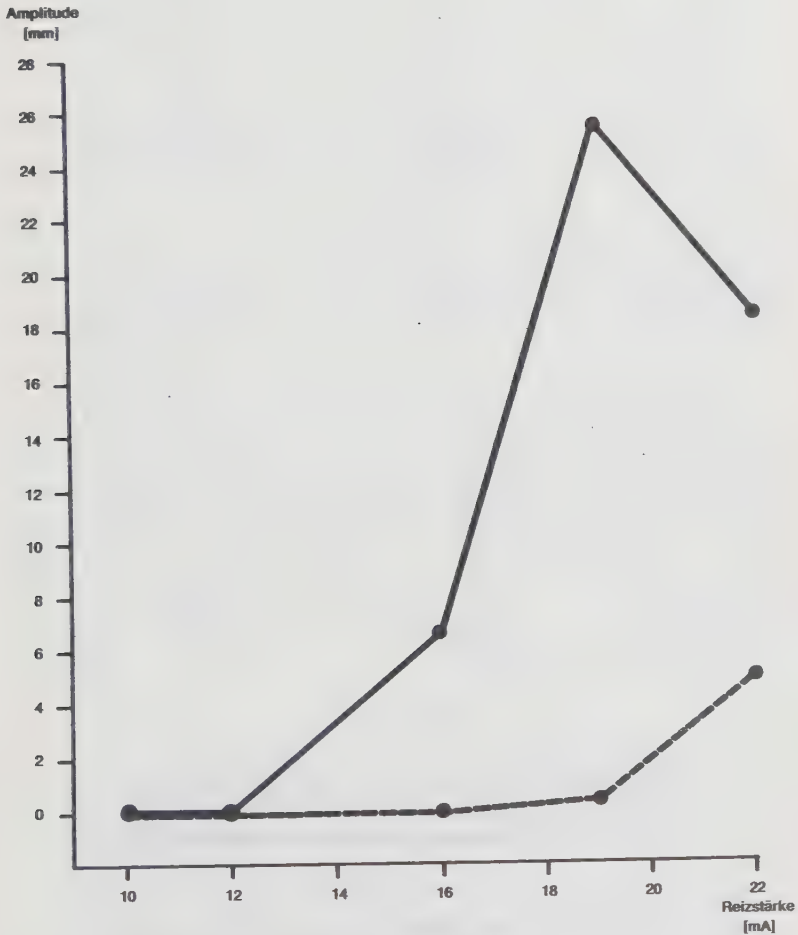


Abb.4 Verhalten des H-Potentials vor und während der Narkose mit Methoxyfluran in Abhängigkeit zur Reizstärke

—— Kontrollwerte; ---- 65 min. Narkose

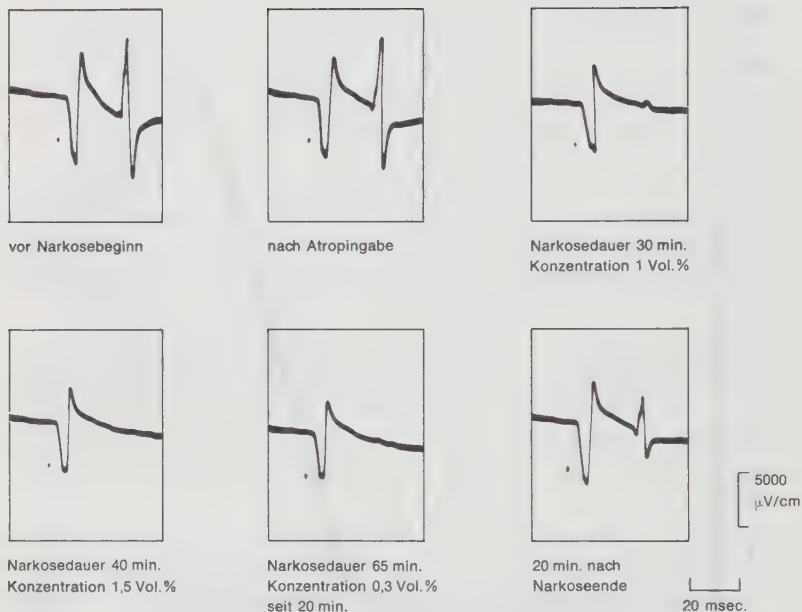


Abb.5 Darstellung des R- und H-Potentials vor, während und nach der Narkose mit Methoxyfluran bei konstanter Reizstärke (19 mA). Reizzeit: 0.1 msec; Gesamtnarkosedauer: 70 min.

4. Zeitintervall von Reizeinbruch bis zum Beginn des H-Potentials

Aufgrund der genauen photomechanischen Registrierung des Potentialablaufs konnte auch eine Veränderung der Zeitdauer von der Reizmarkierung bis zum Beginn des Reflexpotentials in Narkose im Vergleich zu den Aus-

gangsmessungen erkannt werden. (Abb.5) Auf dem Film betrug die Verzögerung in den einzelnen Versuchen 1-2 mm, was etwa 2-4 msec entspricht. Dies bedeutet eine Verlängerung von mindestens 10% gegenüber den Ausgangswerten (gleich 24 msec).

Die Messungen ca. 20 min. nach Beendigung der Narkose und bei wieder bestehender Ansprechbarkeit der Patienten zeigten eine völlige Rückkehr des direkten Muskelaktionspotentials auf seinen Ausgangswert. Auch das verzögerte Auftreten des zweiten Potentials konnte nicht mehr nachgewiesen werden. Die Amplitude des Reflexpotentials normalisierte sich dagegen verlangsamt. Zu diesem Zeitpunkt hatte es erst etwa die Hälfte des Ausgangswertes erreicht.

D. DISKUSSION

Ein Verschwinden oder eine starke Reduzierung des elektrisch stimulierten Reflexpotentials geht mit einer klinisch erkennbaren Relaxierung der Skelettmuskulatur einher. Eine solche ist in tiefen Narkosestadien im Rahmen einer allgemeinen Reduzierung der zentralnervösen Funktionen, so auch der Erregbarkeit, prinzipiell bei einer Reihe von Narkosemitteln möglich. Die hierbei stattfindende Beeinträchtigung der Erregbarkeit gibt sich in der mehr oder minder stark erhöhten Reizschwelle bei elektrischer Reizung eines Muskels

über den versorgenden Nerven zu erkennen. Die unveränderte Erregbarkeit der Skelettmuskulatur bzw. der peripheren Nerven während der Methoxyfluran-Narkose in den von uns verwendeten Narkosemittel-Konzentrationen zeigt, daß ein solcher Mechanismus nicht für die erreichte Muskelentspannung verantwortlich sein kann. Vielmehr beweist die isolierte Reduzierung des Reflexpotentials (H-Potentials) während der Methoxyfluran-Narkose, daß nur jener Anteil des Erregungsvorganges beeinträchtigt wird, der über das Rückenmark in Form eines Reflexes zu einer Erregung des Muskels führt. Auch das leicht verspätete Auftreten des Reflexpotentials während der Narkose zeigt, daß die Impulsübertragung im Rückenmark erschwert ist. Ein Absinken der Nervenleitungsgeschwindigkeit dürfte nicht infrage kommen, weil auch keine Vergrößerung des Zeitintervalls von Reizeinbruch bis zum Beginn des R-Potentials eintrat. Der Reflexbogen, der aus dem afferenten und efferenten Schenkel besteht, wird von A α -Fasern mit einheitlicher Nervenleitungsgeschwindigkeit gebildet (REIN-SCHNEIDER). Auch kann diese Reduktion des Reflexpotentials nicht als eine Änderung der Muskelerregbarkeit gedeutet werden, da ja das primäre Potential unbeeinflußt blieb. Die Ursache für die Beeinflussung des sekundären Potentials (H-Potentials) ist demnach in der Blockierung der synaptischen Übertragung des Rückenmarks zu suchen. Somit können mit unserer klinisch-experimentellen Methodik die Ergebnisse von NGAI bestätigt werden, der

im Tierversuch ebenfalls für eine Störung des Erregungsvorganges im Bereich der neuromuskulären Übertragung keinen Anhalt fand. Der relaxierende Effekt von Methoxyfluran liegt demnach nicht in der Peripherie, sondern im Rückenmark. Der Angriffspunkt anderer Narkotika im Rückenmark scheint in der präsynaptischen Hemmung und der mit ihr verbundenen präsynaptischen Depolarisation zu liegen (ECCLES). Dies trifft möglicherweise auch für Methoxyfluran zu. Diese Hypothese wird auch durch die Tatsache gestützt, daß die Überträgersubstanz in den interneuronalen Synapsen zwar noch unbekannt ist, sicherlich aber nicht Acetylcholin (ACH) ist, wie z.B. in der Muskelendplatte. Da die neuromuskuläre Übertragung in unseren Versuchen unbeeinflusst blieb, scheidet auch eine Blockierung des ACH-Mechanismus aus. Einen genaueren Aufschluß über den Ort der blockierenden Wirkung von Methoxyfluran wäre erst durch intrazelluläre Ableitung zu erhalten.

Eine wesentliche Bedeutung der vorliegenden Untersuchungen dürfte darin liegen, daß sie sich auf eine brauchbare klinische Methodik zur Erfassung der Relaxation der Skelettmuskulatur stützen, und daß die Methodik gleichzeitig Rückschlüsse auf den Wirkungsmechanismus des relaxierenden Effektes zuläßt.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen klinischer Untersuchungen über das Narkosemittel Methoxyfluran wurde die relaxierende Wirkung dieses Inhalationsnarkotikums mittels reflex-physiologischer elektromyographischer Untersuchungen geprüft. Die Registrierung des R-Potentials als Ausdruck der über den zuführenden motorischen Nerv allein auf efferentem Wege zustande kommenden Muskelerregung gestattet eine Aussage über die Verhältnisse im Bereich der neuromuskulären Transmission, während das H-Potential im wesentlichen ein Reflexpotential darstellt, welches u.a. an die synaptische Erregungsübertragung im Reflexzentrum, dem Rückenmark, gebunden ist. In mehreren Versuchen an Patienten zeigte sich während der Narkose mit Methoxyfluran ein starker Abfall des Reflexpotentials, während das primäre Potential, das Muskelaktionspotential, unbeeinflusst blieb.

Das Zustandekommen des Reflexpotentials ist an den intakten Reflexbogen gebunden. Die isolierte Blockierung des Reflexpotentials mußte ursächlich auf eine Hemmung der synaptischen Erregungsübertragung im Rückenmark bezogen werden, da sich für eine Hemmung des Erregungsablaufes in der nervalen Peripherie und im Muskel kein Anhalt ergab. Das gleichzeitig registrierte durch Reizung des Nerven hervorgerufene, auf alleinigem efferentem Wege zustande gekommene Muskelpotential

(R-Potential) blieb während der Narkose nahezu unbeeinflusst. Die Annahme einer Hemmung der synaptischen Erregungsübertragung im Rückenmark wurde noch dadurch gestützt, daß während der Narkose in einigen Versuchen das stark reduzierte H-Potential verspätet auftrat. Die Hemmung der Erregungsleitung im Reflexbogen führte zu einer Verminderung der Muskelkontraktion. So ließen sich subjektive Beobachtungen über den muskelrelaxierenden Effekt von Methoxyfluran auch klinisch-experimentell bestätigen. Weitere Untersuchungen wollen zeigen, ob auch andere Inhalationsnarkotika eine ähnliche Wirkung entfalten.

LITERATURVERZEICHNIS

- ARTUSIO, J.F., van POZNAK, R.E. HUNT, F.M. TIERS and
M. ALEXANDER: A clinical evaluation of methoxy-
fluran in man. *Anesthesiology* 21, 512-517 (1960)
- BARK, J.: Kontrolle der Muskelrelaxation. *Der Anästhesist*
11, 141-144 (1962)
- CHENOWETH, M.B., and D.N. ROBERTSON, D.S. ERLEY, and
R. GOLHKE: Blood and tissue lessels of ether,
chloroform, halothan and methoxyfluran in dogs.
Anesthesiology 23, 101-106 (1962)
- ECCLES, J.C.: The physiology of synapses. S 231-233,
Berlin: Springer 1964
- GREEN, J.D.: A simple microelectrode for recording from
the central nervous system. *Nature* 182, 962(1958)
- HOFFMANN, P. Untersuchungen über die Eigenreflexe
(Sehnenreflexe) menschlicher Muskeln.S.30-34,
Berlin: Springer 1922
- HUDON, F.: Symposium Über Methoxyfluran, 10.3.1962
- KUECHINSKY, G. und H.LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharma-
kologie.S.102-107 u.S.143, Stuttgart:Georg Thieme
1966
- LANGREHR, D. :Proceedings III of the second European Con-
gress of Anaesthesiology, Copenhagen. *Acta Anaes-
thesiologica Scandinavica*. S. 196, 1966
- MAGLADERY, J.W. and D.B. Mc DOUGAL: Electrophysiological
studies of nerve and reflex activity in normal
man. *Bull. Johns. Hopk. Hosp.* 86, 265 (1950)
- NGAI, S.H. , E.C. HANKS, S.E. FARHIE: Effects of anesthetics
on neuromuscular transmission and somatic reflexes
Anesthesiology 26 , 162 (1965)
- NORTH, W.C. , C.R. STEPHEN: A second look at methoxyfluran :
four years experience. *Anesth.u.Analg.* 45,
117-125 (1966)
- REIN, H. und M. SCHNEIDER: Einführung in die Physiologie
des Menschen. S.459, Berlin: Springer 1964

WIESENDANGER, M., M.M. GASSEL: The contribution of centrifugal backfiring to the " F-wave".

Abstr. Int. Meet. EMG, Copenhagen, 178, (1963)

WYLIE, W.D. and H.C. CHURCHILL-DAVIDSON: A practice of Anaesthesia, London, Lloyd Luke, 297 (1960)

L e b e n s l a u f

Am 20. Oktober 1943 wurde ich als Sohn des Dipl.-Ing. Hans-Eberhard Gottwald und seiner Ehefrau Ruth geb. Schäffer in Regensburg geboren. Im Jahre 1949 verzogen wir nach Ingelheim, wo ich Ostern 1950 eingeschult wurde. Nach 4 Jahren trat ich in das math.-naturwissenschaftl. Sebastian Münster-Gymnasium in Ingelheim ein und legte dort 1963 meine Reifeprüfung ab.

Anschließend begann ich mein Medizinstudium in Mainz. Im Sommersemester 1965 bestand ich dort das Physikum. Nach dem ersten klinischen Semester an der Universität in Innsbruck kehrte ich wieder nach Mainz zurück, wo ich im Wintersemester 1968/69 mein Studium mit dem Staatsexamen zu beenden beabsichtige.

Herrn Professor Dr. med. R. Frey möchte ich an dieser Stelle noch einmal für die Anregung zu dieser Arbeit und die fördernde Unterstützung meinen herzlichsten Dank sagen.

Für die wertvollen Ratschläge sowie die freundliche und großzügige Förderung bei der Durchführung der Untersuchungen danke ich Herrn Privatdozent Dr. med. G. Sollberg ganz besonders.

Herrn Dr. med. R. Droh habe ich vielfach für die stets hilfsbereite Unterstützung zu danken.

